

Prof.dr. H.C.J. Eikenboom

De hemostase (inte)graal



Universiteit Leiden

De hemostase (inte)graal

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. H.C.J. Eikenboom

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder Hemostase en Trombose
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 9 maart 2012



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,

Inleiding

Hjordis was een tienermeisje van 13 jaar oud. Het was het begin van de twintigste eeuw en Hjordis woonde op het eiland Föglö, één van de Åland eilanden, gelegen tussen Zweden en Finland. Toen ze opgroeide als klein meisje had ze regelmatig bloedingen. Als eenjarige was ze een keer op haar neus gevallen en had langdurig gebloed. Toen ze drie jaar was had ze drie dagen gebloed uit een wond in haar bovenlip. Na het trekken van een kies was een levensbedreigende bloeding opgetreden en verder had ze regelmatig blauwe plekken. Trouwens haar beide ouders, die achter-achter-neef en -nicht waren, hadden ook last van gemakkelijk bloeden. Van de totaal 11 kinderen die er in het gezin geboren werden, hadden allen op één na last van bloedingen. Drie van haar zusjes waren op jonge leeftijd overleden aan niet te stelpen bloedingen uit het maag-darmkanaal en één zusje was overleden nadat ze bij een val op haar tong had gebeten. Hjordis was met haar 13 jaar net begonnen met menstrueren. U begrijpt dat het bloedverlies daarbij hevig geweest zal zijn en het was elke maand hopen dat het bloeden zou ophouden. Bij haar vierde menstruatie wilde het bloeden echter niet stoppen. Hjordis werd steeds zwakker en overleed aan de gevolgen van bloedverlies tijdens haar vierde menstruatie.

Het is 1926 wanneer Erik von Willebrand, een Finse internist, het ziektebeeld van deze familie beschrijft onder de naam 'hereditaire pseudohemofilie'.¹ Later zou deze bloedingsziekte naar hem vernoemd worden, de ziekte van von Willebrand. Het is nu ruim 85 jaar later en nog steeds ondergaan vrouwen hysterectomie, dat is een operatieve verwijdering van de baarmoeder, wegens overvloedig bloedverlies bij de menstruatie. Vaak vindt deze operatie plaats zonder dat er überhaupt aan een stollingsstoornis is gedacht. In het WIN onderzoek, dat

staat voor "Willebrand in Nederland", een landelijk onderzoek onder patiënten met de ziekte van von Willebrand en gecoördineerd door Frank Leebeek van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, in dat WIN onderzoek gaven 80% van de vrouwen met de ziekte van von Willebrand aan klachten te hebben van overvloedig menstrueel bloedverlies en 20% dat ze een hysterectomie hadden ondergaan.² Twee keer zoveel als in de algemene Nederlandse bevolking.

Er is dus nog veel ruimte voor verbetering van de diagnostiek en behandeling van stoornissen van de bloedstolling. Wat hebben we daar de afgelopen jaren aan bijgedragen en wat is daar de komende jaren aan te doen? Mijn kinderen vragen weleens: "Papa, wat doe je nou eigenlijk?". Mijn eerste reactie is dan dat ik dokter ben. "Maar wat moet je dan op een laboratorium?", vragen ze. Ik leg dan uit dat ik mij bezig houd met de drie kerntaken van het academisch ziekenhuis: de patiëntenzorg, het onderzoek en het onderwijs. In de basis ben ik echter arts en geef die academische kerntaken vorm vanuit mijn beroep als medisch specialist. Wanneer vriendjes aan mijn kinderen vragen: "Wat doet je vader?" dan is hun antwoord veel eenduidiger. "Wat mijn vader doet? Oh,...die werkt altijd."

De hemostase (inte)graal

In deze eerste openbare les wil ik u deelgenoot maken van mijn fascinatie voor het vakgebied van de hemostase. Hemostase komt van het Griekse woord haima, dat bloed betekent, en stasis, dat stilstand betekent. Samen haimostasis, ofwel het tot stilstand komen van het bloed, in goed Nederlands bloedstolling. De titel van deze openbare les luidt 'De hemostase (inte)graal'. Volgens Leids gebruik wordt deze les niet ondersteund met audiovisuele middelen. Als ik de titel echter op een dia zou projecteren, dan zou u zien dat ik de letters i.n.t.e. 'inte' van integraal langzaam zou laten vervagen en er een transitie zou optreden van 'hemostase integraal' naar 'hemostase graal'. Alvorens verder in te gaan op de betekenis van 'De hemostase (inte)graal' zal ik u eerst iets meer vertellen over het mechanisme van bloedstolling.

Bloedstolling

Het bloedstollingsmechanisme moet twee vrijwel onverenigbare voorwaarden combineren. Bij beschadiging van een bloedvat moet het bloed snel stollen om bloedverlies te voorkomen. Anderzijds moet het bloed juist niet stollen zolang het stroomt binnen de intacte bloedvaten anders ontstaat trombose, de vorming van een ongewenst bloedstolsel waardoor het bloedvat verstopt raakt.

Het stollingsproces wordt geïnitieerd bij beschadiging van de binnenbekleding van de vaatwand, het endotheel. Bij onderbreking van die barrière tussen bloed en het overige weefsel start het stollingsproces. Wanneer u zich in de vingers snijdt dan ziet u niet direct bloed. Dat is het gevolg van het reflexmatig samentrekken van de bloedvaatjes. Deze zogenaamde vasoconstrictie is van beperkte duur en wordt gevolgd door de vorming van een bloedplaatjesprop. Bloedplaatjes, ofwel trombocyten, hebben op hun buitenwand verschillende receptoren. Zodra de endotheellaag is onderbroken, zullen de trombocyten via specifieke glycoproteïne-receptoren aan het subendotheliale collageen binden. Deze binding aan collageen is niet voldoende om de trombocyten stevig aan de beschadigde vaatwand te laten plakken. Een belangrijke, andere factor die hierbij een rol speelt, is de von Willebrand-factor, het eiwit waarvan we nu weten dat het ontbrak bij het meisje Hjordis uit de inleiding en dat gedurende de afgelopen jaren mijn wetenschappelijke muze is geweest. De von Willebrand-factor is opgebouwd uit een groot aantal subeenheden. Tijdens de synthese verbinden twee moleculen zich, zeg maar aan hun staartzijde, tot zogenaamde dimeren. Die dimeren worden onderling aan hun kopse kant weer aan elkaar gekoppeld en vormen zo multimeren. Op deze wijze worden enorm grote von Willebrand-factor moleculen gevormd. Die von Willebrand-factor multimeren circuleren in het bloed, maar zitten ook opgeslagen in de trombocyten en het endotheel. De von Willebrand-factor is een kleefeiwit en bindt aan het collageen dat bij de beschadiging van de vaatwand is komen bloot te liggen. De zeer lange von

Willebrand-factor moleculen vangen als een soort vislijnen de trombocyten uit het bloed. Als reactie op deze binding raken de trombocyten geactiveerd en wordt een andere receptor op het oppervlak van de trombocyt geëxposeerd, de zogenaamde glycoproteïne IIb/IIIa receptor. Aan deze receptor kunnen het stollingseiwit fibrinogeen en de von Willebrand-factor binden en beiden zorgen ervoor dat de trombocyten nu ook onderling samenklonteren tot een trombocytenprop. Dit hele proces wordt de primaire hemostase genoemd. Als dit niet goed verloopt dan kan zelfs een kleine wond dagenlang blijven bloeden. Met de primaire hemostase alleen is het nog niet klaar, want de gevormde trombocytenprop is niet stabiel en heeft de neiging na een tijdje weer uiteen te vallen. De wond gaat dan opnieuw bloeden. Om te zorgen dat de trombocytenprop verstevigd wordt, is de volgende fase, de zogenaamde secundaire hemostase, essentieel.

Ook de secundaire hemostase wordt geïnitieerd door weefselbeschadiging. In de weefsels bevindt zich het eiwit weefselfactor, ofwel tissue factor, dat zodra het in contact komt met bloed bindt aan stollingsfactor VII. Het complex van tissue factor en het geactiveerde factor VII vormt de startmotor van een hele reeks enzymatische reacties van diverse stollingsfactoren die elkaar versterken. Dit leidt tot de omzetting van het stollingseiwit fibrinogeen in onoplosbare draden fibrine die een stevig netwerk vormen rond de trombocytenplug. Het bloedstolsel is nu gestabiliseerd. Behalve factoren die het stollingsproces aanzwengelen, de procoagulante factoren, zijn er ook eiwitten die de stolling weer afremmen, de anticoagulante factoren zoals proteïne C en S, antitrombine en tissue factor pathway inhibitor. Wanneer procoagulante factoren ontbreken dan wordt de trombocytenplug onvoldoende gestabiliseerd en kan iemand na verloop van tijd opnieuw gaan bloeden. Omgekeerd kunnen tekorten van de anticoagulante factoren leiden tot een ontsporing van het stollingsproces met trombose als gevolg. Tot slot is er de laatste fase van het stollingsproces, de fibrinolyse, waarbij het stolsel weer wordt opgeruimd.

Het samenhangende geheel van al deze processen bepaalt wat ik verder zal noemen de ‘hemostase integraal’. Verstoring van de ‘hemostase integraal’ kan tot ziekte leiden. Wanneer de ‘hemostase integraal’ afneemt, zeg maar negatief wordt, dan ontstaat bloedingsneiging en bij een positieve ‘hemostase integraal’ is er tromboseneiging. Het belang van de ‘hemostase integraal’ blijkt bij leverfalen waarbij de concentratie van procoagulante factoren zeer laag wordt en men er lange tijd vanuit ging dat dat leidt tot bloedingsneiging. Maar ook de anticoagulante factoren dalen sterk. Enerzijds is het aantal trombocyten laag, maar anderzijds is de von Willebrand-factor gestegen. Netto zal de ‘hemostase integraal’ ongeveer gelijk blijven en valt het met dat bloeden wel mee. De ‘hemostase integraal’ wordt niet alleen bepaald door componenten van de bloedstolling in engere zin, maar ook door modificerende genen daarbuiten en door omgevingsfactoren. De paradigma verschuiving van monogenetische oorzaken van ziekte naar multigenetische en multicausale oorzaken van ziekte heeft op het gebied van de tromboseneiging al plaatsgevonden, maar is bij bloedingsneiging nog in beweging.

Van monogenetisch naar multicausaal

In het tweedejaars geneeskunde onderwijsblok “Gen en omgeving” leren we de studenten hoe ontregeling van cellulaire processen door genetische afwijkingen of omgevingsinvloeden kan leiden tot ziekte. Sommige ziektes zijn duidelijk monogenetisch, waarbij een afwijking in één gen voorspelbaar leidt tot ziekte. ‘Veneuze trombose’ wordt in dit blok behandeld als voorbeeld van een aandoening waarbij meerdere genetische afwijkingen een rol spelen en waarbij het optreden van ziekte sterk afhankelijk is van interactie tussen genetische afwijkingen en omgevingsfactoren. Veneuze trombose betreft het optreden van een bloedstolsel dat een ader afsluit. Het doet zich meestal voor in het been, maar kan zich ook manifesteren als longembolie wanneer stukjes stolsel losschieten. Veneuze trombose komt voor bij ongeveer 1 op de 1000 mensen per jaar. Toen in de 80-er en 90-er jaren van de vorige eeuw bij families waarin meerdere mensen trombose hadden gekregen erfelijke

deficiënties werden gevonden van de anticoagulante factoren proteïne C en S en antitrombine, toen werden die deficiënties beschouwd als autosomaal dominante aandoeningen die stevast tot trombose zouden leiden. Dit resulteerde in adviezen om antistollingsbehandeling, zogenaamde bloedverduuners, bij patiënten levenslang voor te schrijven. Later in de 90-er jaren werden nog meer genetische defecten opgespoord die de kans op trombose verhogen, zoals ‘factor V Leiden’ en ‘de protrombine mutatie G20210A’. Een deel van de dragers van die afwijkingen krijgt echter nooit trombose. Vervolgonderzoek liet zien dat in families juist de mensen die trombose ontwikkelden vaak een combinatie van defecten hadden. Het besef van trombose als multigenetische aandoening kreeg vorm. Aanvankelijk heerste ook het idee dat je met het vaststellen van dit soort risicofactoren de patiënten kon identificeren die een grotere kans hebben om na een eerste trombose in de toekomst een tweede trombose te ontwikkelen. Ook die premisse bleek onjuist toen diverse studies aantoonde dat het recidief risico op trombose door deze factoren nauwelijks wordt beïnvloed. Wel is gebleken, dat mannen een drievoudig verhoogd risico hebben op een recidief trombose. Patiënten met trombose die zomaar zonder aanleiding is ontstaan, hebben een tweevoudig hoger risico om nogmaals trombose te krijgen dan wanneer er een duidelijk uitlokkende factor was zoals een operatie. Een groot deel van deze risicofactoren voor trombose is in te schatten op basis van een goede anamnese. Het huidige beleid ten aanzien van het bepalen van de duur van antistollingsbehandeling houdt dan ook vooral rekening met de klinische context en niet met genetische, protrombotische risicofactoren. Toch kunnen we de kans op herhaling nog steeds niet goed inschatten en krijgen velen een recidief trombose na het stoppen van de antistollingsbehandeling; ongeveer 10% in de eerste twee jaar na stoppen en oplopend tot 40% na 10 jaar.

Het concept van een causale monogenetische factor als oorzaak van de veneuze trombose is geëvolueerd naar een geïntegreerde beoordeling van alle risicofactoren. Frits Rosendaal beschreef in 1999 in de Lancet een model waarin de diverse risicofac-

toren optellen tot iemands eigen trombose potentiaal.³ Er is echter nog geen goed geïntegreerd predictiemodel of goede laboratoriumtest beschikbaar die het optreden van trombose voorspelt. Feitelijk bepalen alle genoemde factoren samen de ‘hemostase integraal’ van de patiënt en zijn we nog steeds op zoek naar de ‘hemostase graal’: een globale stollingstest die met grote mate van zekerheid de patiënten identificeert die opnieuw trombose zullen ontwikkelen. Na de tromboseneiging neem ik u nu mee naar de andere kant van het spectrum, de bloedingsneiging. Ik zal u illustreren hoe het onderzoek naar de ziekte van von Willebrand zich heeft ontwikkeld en hoe ook daar het concept van multicausaliteit vorm krijgt.

Een ‘bergwandeling’

U bent een gemêleerd publiek en niet iedereen van u zal even bekend zijn met het doen van wetenschappelijk onderzoek. Aan de hand van een analogie wil ik u daarom duidelijk maken hoe uitdagend het doen van onderzoek is.

Mijn vakanties bestaan vooral uit het maken van wandeltochten door berglandschap en dat heeft veel gemeen met het doen van wetenschappelijk onderzoek. Na gedegen voorbereiding en oriëntatie op de kaart kies je een bestemming. Je ziet duidelijk het pad naar de top die je wilt bereiken. Langzaam aan wordt het wat zwaarder maar desondanks ben je al snel bij het doel. Dat wil zeggen, wat je dacht dat de top was, want daar aangekomen blijkt de echte top nog veel verder te liggen. Dat was van beneden af nog niet te zien. Er zijn zelfs meerdere toppen. En ambitieus als je bent vervolg je je weg naar de hoogste top. Het landschap wordt ruiger, maar ook steeds afwisselender. Het is volop genieten, maar ook opletten, want er zijn af en toe vage zijpaadjes die je beter links kunt laten liggen. Een enkele keer stuit je op een steile rotsmuur. Je kunt niet verder en zult een stuk terugmoeten om het goede pad te zoeken. Met wat meer inspanning bereik je de uitgekozen piek. Ook nu brengt deze top nog niet het verwachte uitzicht, want het gaat opnieuw verder en hoger. Het vergt nu duidelijk meer doorzettingsvermogen. Na een zware klim over moeilijk begaanbaar terrein bereik

je eindelijk toch de top. De voldoening is groot en het uitzicht prachtig. Je kunt naar alle kanten eindeloos ver kijken en je ziet interessante nieuwe bestemmingen liggen. Dit uitzicht is louter via deze tocht te bereiken. Vanaf hier kun je in vele richtingen verder, maar welke richting je ook kiest, je zult eerst een stukje moeten afdalen, voordat je weer verder kunt. Ik neem u nu mee op de bergwandeltocht die ik heb afgelegd door het genetische landschap van de ziekte van von Willebrand op zoek naar de verbanden tussen fenotype en genotype, ofwel tussen de kenmerken van de ziekte en de genetische aanleg.

Nadat het ziektebeeld ‘hereditaire pseudohemofilie’ door Erik von Willebrand in 1926 was beschreven, werd pas in de 50-er jaren door Blombäck en Nilsson ontdekt, dat de verstoorde trombocytenadhesie en -aggregatie kon worden opgeheven door een factor in het bloedplasma. In 1971 werd door Zimmerman het bestaan van deze factor immunologisch bewezen. De belangrijkste functies van de von Willebrand-factor bleken de binding aan collageen en trombocyten en de functie als dragereiwit van stollingsfactor VIII. Bij de ziekte van von Willebrand is er sprake van een erfelijk tekort in concentratie of functie van de von Willebrand-factor. Op basis van populatieonderzoek wordt de prevalentie geschat op 1%, maar een klinisch relevante bloedingsneiging komt voor bij 1 op de 10.000 mensen. De ziekte van von Willebrand wordt ingedeeld in een aantal subtypes: type 1 staat voor een mild kwantitatief tekort aan de von Willebrand-factor, type 2 omvat alle functionele en structurele varianten van de von Willebrand-factor, en type 3 is de ernstigste vorm met een vrijwel totaal ontbreken van de von Willebrand-factor.

In 1985 werd het cDNA van von Willebrand-factor gekloneerd en in 1989 werd de structuur van het gen beschreven. Dat was de tijd dat ik in 1990 in Leiden solliciteerde naar een promotieplaats bij Ernest Briët met Pieter Reitsma als copromotor. Zo begon ik mijn tocht door het DNA-landschap van het von Willebrand-factor gen. Ik was volstrekt onbekend op dit terrein en kreeg Hans Kristian Ploos van Amstel als gids. Type 3 ziekte

van von Willebrand zou de eerste bestemming zijn. Vanwege het totaal ontbreken van von Willebrand-factor verwachtten we vooral van Willebrand-factor null-allelen te vinden: geen zonder functioneel genproduct, zoals grote deleties, geen messenger RNA productie, stopcodons, frame shift-mutaties en splice site-mutaties. Inderdaad vonden we bij meerdere patiënten null-allelen.⁴ We hadden ons eerste doel bereikt en hadden aangetoond dat bij type 3 patiënten null-allelen een rol spelen. De patiënten hadden van beide ouders zo'n null-allel geërfd, resulterend in een onmeetbaar laag von Willebrand-factor gehalte. De heterozygote dragers met slechts één zo'n null-allel hadden een plasma van Willebrand-factor spiegel van ongeveer 50%. Je zag de volgende top al liggen. Ook bij type 1 patiënten gaat het net als bij type 3 om een kwantitatief tekort van von Willebrand-factor maar bij screening van type 1 patiënten vonden we die null-allelen niet terug. Opvallend was dat type 1 patiënten vaak lagere von Willebrand-factor waardes hadden dan de 50% die we zagen bij heterozygote dragers van type 3. Hoe was dat te verklaren? Zouden die patiënten misschien toch meer dan één von Willebrand-factor defect hebben? We vonden een paar families met wisselende fenotypes en inderdaad konden we in de personen met de laagste von Willebrand-factor waardes aantonen, dat die van beide ouders een von Willebrand-factor gendefect hadden geërfd. Die mensen waren 'compound heterozygoot', terwijl hun minder aangedane familieleden heterozygoot waren voor een enkel defect.^{5,6} Het was een mooie top, maar ook nu doemden nog hogere pieken op. Er waren patiënten waarbij het overervingspatroon duidelijk autosomaal dominant was, maar die von Willebrand-factor waardes lager dan 30% hadden. In geval van een volledige deletie van het von Willebrand-factor gen is er sprake van ongeveer 50% verlaging van het von Willebrand-factor gehalte. Hoe kon een gendefect nog erger zijn dan het totaal ontbreken van het gen?

Stel nu dat er mutaties zijn waarbij de von Willebrand-factor moleculen afkomstig van het normale en van het gemuteerde gen samen in één multimeer worden ingebouwd. Dan zou die

multimeer uit zowel normale als gemuteerde componenten bestaan en als geheel weleens zo afwijkend kunnen zijn dat het eiwit niet wordt uitgescheiden. Als alleen normale multimeren worden uitgescheiden dan zou dat een verklaring kunnen zijn voor sterk verlaagde von Willebrand-factor spiegels. De mutatie heeft dan dominant een negatief effect op het normale von Willebrand-factor. We gingen gedreven op pad om deze hypothese te toetsen. We selecteerden een familie met een uitgesproken autosomaal dominant overervingspatroon en een sterk verlaagd von Willebrand-factor gehalte. Na vele maanden toen nog handmatig sequenzen vonden we een missense-mutatie die voorspelt dat er in de von Willebrand-factor een cysteine verloren gaat. In een andere familie vonden we een vergelijkbare mutatie. In samenwerking met Evan Sadler in St. Louis lukte het om deze mutaties in celweek tot expressie te brengen en de theorie van dominant-negatieve mutaties te bewijzen.⁷ Later promoveerde Pernilla Tjernberg op onderzoek naar het effect van gemuteerde cysteines in von Willebrand-factor. Wat mij fascineert is dat dit moleculair biologisch onderzoek steeds is gestuurd vanuit goed observeren van het fenotype van de patiënt.

7

Ondanks deze ontwikkelingen waren er anno 2001 bij type 1 ziekte van von Willebrand pas 9 mutaties beschreven. Om een doorbraak op onze zoektocht te bewerkstelligen was er uitbreiding van het reisgezelschap nodig. Met Ian Peake uit Sheffield en nog 10 andere centra in Europa verwierven we een EU subsidie. In die studie, getiteld "Molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease", werden in totaal 744 patiënten en familieleden onderzocht. Dit heeft een schat aan informatie opgeleverd. Er werd een anamnestiche bloedingscore ontwikkeld om de ernst van bloedingsneiging te kwantificeren.⁸ Deze score wordt inmiddels internationaal bij vele studies toegepast. Verder werd ontdekt dat bij een derde van de type 1 patiënten de von Willebrand-factor multimeren niet volledig normaal zijn. Bij al die patiënten werden missense-mutaties in de von Willebrand-factor gevonden. Het overige twee derde deel van de patiënten heeft volkomen normale multimeren, en slechts

de helft daarvan heeft een mutatie in het von Willebrand-factor gen.⁹ Van alle mutaties blijkt 85-90% dominant-negatieve missense-mutaties te betreffen en slechts 10-15% kwantitatieve null-allelen.^{9,10} Daarentegen bij type 3 gaat het in 85% om null-allelen. Hieruit kan definitief geconcludeerd worden dat type 3 niet louter homozygote type 1 patiënten betreft. Verder werd ontdekt dat bij veel missense-mutaties de klaring van de von Willebrand-factor sterk is toegenomen.^{11,12} Al deze bevindingen hebben inmiddels hun weerslag gehad op de diagnostiek, erfelijke counseling en behandeling.

Wanneer het gemuteerde von Willebrand-factor in de cellen achterblijft, wat gebeurt er dan mee? Is die intracellulaire von Willebrand-factor vanuit het oogpunt van behandeling misschien nog beschikbaar te maken? Von Willebrand-factor wordt na synthese verpakt in opslagorganellen in endotheel, zogenaamde Weibel-Palade bodies. Om de processen die daarbij betrokken zijn te ontrafelen, hebben we in een samenwerking met Jan Voorberg van Sanquin in Amsterdam en Karine Valentijn van de afdeling Moleculaire Celbiologie van het LUMC in 2009 een NWO-TOP subsidie verkregen.¹³ De promovendi Jiongwei Wang en Dafna Groeneveld richten zich op de effecten van von Willebrand-factor mutaties op de vorming van Weibel-Palade bodies, Marjon Mourik bij de afdeling Moleculaire Celbiologie richt zich op morfologische aspecten van Weibel-Palade body vorming en exocytose op elektronen-microscopisch niveau, en Dorothee van Breevoort bij Sanquin focust op moleculaire determinanten in von Willebrand-factor die een rol spelen in de opslag en exocytose. Binnen dit project werken we ook met uit het bloed van patiënten met de ziekte van von Willebrand geïsoleerde voorlopercellen, zogenaamde blood outgrowth endothelial cells ofwel BOECs. Daarmee hebben we endotheliale cellijnen beschikbaar die de specifieke mutatie van de patiënt bevatten. Ik verwacht in de komende jaren nog veel van dit nieuwe onderzoeksmodel.

Dit moleculair genetisch onderzoek is sterk geënt op een monogenetisch ziektemodel. Maar waarom bloedt de ene patiënt

meer dan de andere? Wat veroorzaakt de lage von Willebrand-factor spiegels bij patiënten zonder mutaties? Hebben patiënten zonder mutaties in het von Willebrand-factor gen wel de ziekte van von Willebrand? Naar analogie met de eerder genoemde tromboseneiging, moet ook de bleedingsneiging meer gezien worden als een multifactorieel bepaalde aandoening en soms meer als risicofactor dan als ziekte beschouwd worden. Ook bij von Willebrand wordt de mate van bloeden bepaald door een combinatie van factoren die de 'hemostase integraal' van de patiënt vormen. Genetische variaties in trombocytenreceptoren blijken het fenotype van type 1 ziekte van von Willebrand te moduleren. Yaël Nossent beschreef in haar proefschrift een variant van de vasopressine 2 receptor op endotheel die de uitscheiding van von Willebrand-factor beïnvloedt.¹⁴ Recentelijk werden in het zogenaamde CHARGE onderzoek meerdere, genetische loci beschreven die de von Willebrand-factor spiegels beïnvloeden, waaronder syntaxin 2 en syntaxin binding protein 5 die mogelijk een rol spelen bij de exocytose van Weibel-Palade bodies.¹⁵ De specifieke betekenis van die loci moet nog worden bepaald. Een al langer bekende determinant van de von Willebrand-factor en factor VIII concentratie is de ABO bloedgroep. Mensen met bloedgroep O hebben 25% lagere von Willebrand-factor waarden en hebben vaker klinisch manifeste ziekte van von Willebrand. Daarentegen komen de niet-O bloedgroepen vaker voor bij patiënten met trombose. Er is dus niet zozeer sprake van een risicofactor voor ofwel bleedingen dan wel trombose, maar er is sprake van een determinant van de 'hemostase integraal'. Afhankelijk van de richting waarin de 'hemostase integraal' beïnvloed wordt, zal er bleeding dan wel trombose optreden. Bij toekenning van onderzoekssubsidies zou met deze reciprociteit meer rekening gehouden moeten worden.

Nieuwe vergezichten

Mijn verhaal is na deze wetenschappelijke omzwervingen aangekomen op een plek met interessante vergezichten. In alle richtingen zijn nieuwe, nog onbetreden paden te zien door het landschap van de hemostase. We kunnen niet alle routes volgen, maar een aantal wil ik wel verkennen.

Het pad van de onbegrepen bloedingen. Het is zeer teleurstellend dat bij patiënten met een vermeende bloedingsneiging slechts in ongeveer 25% van de gevallen een diagnose wordt gesteld. Betreffen de overige 75% onterechte doorverwijzingen of tekortkomingen van onze hemostasediagnostiek? Waarschijnlijk deels allebei. Er zullen grote multicenterstudies nodig zijn om erfelijke dan wel verworven risicofactoren voor onbegrepen bloedingsneiging in kaart te brengen. De huidige diagnostiek is ondanks de eerder geschetste inzichten in multicausaliteit nog sterk gericht op het vaststellen van enkelvoudige deficiënties van stollingsfactoren. Wanneer we alle stollingsfactoren en de trombocytenfuncties onderzocht hebben en alle uitslagen binnen de normaalgrenzen vallen, dan wordt geconcludeerd dat er geen verklaring is voor de bloedingsneiging. Wanneer echter de uitslagen van meerdere factoren kantje boord zijn, heeft dat waarschijnlijk toch een andere impact dan wanneer alles ruim in het normale gebied valt. Ofwel, de 'hemostase integraal' zal verschillend zijn. We ontberen echter een goede integratie van al deze individuele factoren. Er is de laatste jaren veel aandacht gekomen voor stollingstesten die een meer globale maat vormen, zoals de de tromboelastografie, de APTT wave form analysis, de trombinegeneratie, en een recente variatie daarop waarbij in één assay trombine- en plasminogeneratie wordt gemeten. Maar alle testen zijn surrogaten. Ze meten slechts een deel van het proces, in een artificieel milieu, en zonder de invloed van bloedstroom en vaatwand. Een test die goed het bloedingsrisico voorspelt ontbreekt, evenals een test die het tromboserisico voorspelt. Dit zie ik als een belangrijke uitdaging. De eerste stappen om testen te ontwikkelen die ook aspecten van de vaatwand integreren worden binnen onze afdeling al gedaan.

Ook in de setting van ernstig perioperatief bloedverlies, met meespelende factoren als hemodilutie, consumptie van stollingsfactoren, onderkoeling, acidose, en activatie van fibrinolyse, is er grote behoefte aan assays die helpen te voorspellen welke patiënten het meest gebaat zijn bij transfusie; en met welke bloedproducten of stollingsconcentraten. Om vooruit-

gang te boeken op het gebied van de perioperatieve bloedingscomplicaties is een betere samenwerking tussen anesthesisten, hematologen en transfusiespecialisten vereist. Nu praat men vaak een andere taal. Bij een patiënt die op de operatietafel dreigt te verbloeden, belt de anesthesist in alle heectiek met de hematoloog: "Ik heb al 10 ery's en 8 FFP gegeven, de pH is goed, ik heb calcium gesuppleerd, maar de de MCF is te laag, ik wil nú fibrinogeenconcentraat geven!". Waarop de hematoloog vraagt: "Heb je ook APTT, PT en trombocyten gemeten? En wat is eigenlijk het bewijs dat fibrinogeenconcentraat werkzaam is?". De laatste jaren is er een wildgroei ontstaan van point-of-care stollingsanalysers, zoals de TEG®, ROTEM®, en Multiplate®, die lokaal op de operatiekamer of de intensive care worden uitgevoerd. Vaak gebeurt dit buiten het kwaliteitssysteem van de laboratoria en zonder registratie van resultaten in het ziekenhuisinformatiesysteem. De laboratoria zijn hier deels zelf debet aan en hebben dit laten gebeuren. Voor de toekomst moeten we dit soort apparatuur onder de verantwoordelijkheid van of zelfs fysiek op het diagnostisch laboratorium brengen. Mede gestuurd door de uitslagen van de eerder genoemde bepalingen, maakt het toedienen van stollingsfactorconcentraten bij verbloeding opgang, echter zonder voldoende wetenschappelijke onderbouwing van werkzaamheid. Samen met Chantal Gielen van de afdeling thoraxchirurgie, proberen we momenteel de mechanismes te ontrafelen die de stolling ontregelen bij patiënten die chirurgie met cardiopulmonale bypass ondergaan. Met de afdeling anesthesie zijn vergelijkende studies naar gebruik van stollingsconcentraten in voorbereiding. Om deze problematiek ook landelijk aan te pakken is recentelijk het platform 'Perioperatieve Hemostase' opgericht waarin alle betrokkenen zitting hebben.

Naast fundamenteel onderzoek zal er de komende jaren veel meer aandacht moeten zijn voor het klinisch onderzoek en de klinische zorg van patiënten met bloedingsneiging. Veel van het beleid bij hemofilie en de ziekte van von Willebrand is consensus en eminence based. Eigenlijk zou de dure behandeling met stollingsconcentraten bij deze zeldzame populatie

patiënten steeds in enige vorm in nationaal onderzoeksverband moeten plaatsvinden, zoals dat ook bij veel hemato-oncologische zorg het geval is. De Nederlandse hemofiliebehandelaren zijn verenigd in de NVHB, de Nederlandse Vereniging voor Hemofilie Behandelaren, en van daaruit zouden we zo'n onderzoeksinitiatief kunnen starten. Ik kan me voor dat onderzoeksconsortium al een aansprekend acroniem voorstellen: "Dutch United Treatment Centers for Hemophilia", kortweg "DUTCH". Momenteel onderzoeken we het bloedverlies rondom de bevalling bij draagsters van hemofilie en vrouwen met de ziekte van von Willebrand en de eerste resultaten laten zien dat excessief bloedverlies ongeveer 2 keer zo vaak voorkomt als bij bevallingen in de algemene populatie. Onze maatregelen als hemofiliebehandelaars schieten kennelijk tekort, ondanks dat de zorg al geconcentreerd is in 13 gespecialiseerde hemofiliebehandelcentra. Om tot verbetering van de zorg te komen wordt een landelijk kwaliteitssysteem voor hemofiliebehandelcentra ingevoerd. In dat kader heeft het LUMC een nauwere samenwerking met het hemofiliebehandelcentrum van het Haga ziekenhuis in gang gezet.

Er zijn echter ook zeer verwachtingsvolle ontwikkelingen gaande op het gebied van de behandeling van hemofilie en de ziekte van von Willebrand. Er zitten diverse nieuwe stollingsconcentraten aan te komen: het eerste recombinante von Willebrand-factor concentraat; stollingsfactorconcentraten met een langere halfwaardetijd waardoor minder frequent toegediend hoeft te worden; stollingsfactorconcentraten die minder immunogeen zijn waardoor er minder kans is op het ontwikkelen van remmende antistoffen; een factor IX concentraat dat actief is in afwezigheid van factor VIII en dus een goede behandelingsoptie zou kunnen zijn bij patiënten met remmende antistoffen tegen factor VIII. Ongetwijfeld zullen er aan die nieuwe concentraten nóg hogere prijskaartjes hangen. Na decennia van onderzoek worden eindelijk de eerste successen geboekt met gentherapie voor hemofilie B. Hiermee komt een curatieve behandelingsoptie voor hemofilie in zicht, hetgeen een aardverschuiving in de hemofiliezorg zou kunnen betekenen. Dit biedt mogelijk-

heden voor enorme bezuinigingen op de kosten van stollingsfactorgebruik in de toekomst. Ook in het LUMC zullen we ons op deze nieuwe ontwikkelingen van gentherapie of celtherapie moeten gaan richten.

Een andere aardverschuiving die nu al voor de deur staat is de introductie van een nieuwe generatie orale antistollingsmiddelen, de directe trombine en factor Xa remmers. Deze middelen zijn even effectief en mogelijk iets veiliger qua bloedingen dan de huidige vitamine K antagonist. De introductie zal grote gevolgen hebben voor de wijze waarop de antistollingsbehandeling vorm krijgt. Ze hebben als voordeel dat geen controle van dosering door trombosediensten meer nodig is. Tegelijkertijd valt daarmee een belangrijke bewaking van compliance weg. De regiefunctie van de trombosediensten bij het tijdelijk onderbreken van de antistolling bij invasieve ingrepen zal op de achtergrond raken. Bovendien zijn deze nieuwe middelen bij bloedingen of acute operatieve ingrepen niet te antagoniseren. De nieuwe anticoagulantia interfereren met vrijwel alle stollingstesten die in de hemostasediagnostiek gebruikt worden. De gangbare routine stollingstesten zijn niet geschikt om het effect van de nieuwe middelen te kwantificeren. Daartoe worden op het stollingslaboratorium nu speciale assays geïmplementeerd. Er zullen nieuwe behandelprotocollen ontwikkeld moeten worden en de rol van de trombosediensten dient gheredefinieerd te worden. Er is een toenemende verschuiving van zorg gaande naar de eerste lijn, de huisartsen. Ook voor de diagnostiek en behandeling van trombosebenen en longembolie is deze ontwikkeling gaande. Zeker als de behandeling met de nieuwe orale antistollingsmiddelen de directe noodzaak voor bemoeienis van de trombosedienst wegneemt, zou deze zorg volledig in de eerste lijn terecht kunnen komen. Een huisarts ziet per jaar echter niet veel meer dan 1 á 2 van dat soort patiënten en daardoor dreigt kwaliteitsverlies. Ik denk dat, gebruikmakend van de bestaande infrastructuur en expertise, de trombosediensten een grotere rol zouden kunnen gaan spelen in het gehele behandelpad van veneuze trombose.

De plaats van de afdeling Trombose en Hemostase binnen het LUMC is recentelijk gewijzigd. Na jarenlange inbedding bij de afdeling Hematologie is de afdeling Trombose en Hemostase het afgelopen jaar volledig zelfstandig geworden. Deze ontwikkeling was een logisch gevolg van de eerder ingezette profilering op het LUMC onderzoeksthema Vascular Medicine en de oprichting van het Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde. Binnen dit onderzoeksthema wordt nauw samengewerkt met de afdelingen nierziekten, endocrinologie, klinische epidemiologie, cardiologie en vasculaire heelkunde. Om bij teruglopende overheidsfinanciering voor onderwijs- en wetenschappen toch voldoende fondsen binnen te halen, is verdergaande samenwerking ook buiten het eigen instituut nodig. Complementaire onderzoeksgroepen kunnen zo meerwaarde bereiken en daardoor eerder voor financiering in aanmerking komen. De afsplitsing van de afdeling Trombose en Hemostase is geenszins een teken van segregatie, maar juist een opmaat tot meer integratie op vasculair gebied. Inmiddels zijn Menno Huisman en medewerkers overgekomen naar de afdeling Trombose en Hemostase waarmee, na eerder het onderzoek, nu ook de patiëntenzorg op het gebied van de vasculaire geneeskunde meer gebundeld is. Ik voorzie de komende jaren in meer centra een verschuiving van hemostase richting vasculaire geneeskunde. Opleiding van voldoende specialisten op het gebied van hemostase en in het bijzonder hemofiliebehandeling moet wel gegarandeerd worden. Dat kan consequenties hebben voor de opleiding tot internist-hematoloog en internist-vasculair geneeskundige. In beide opleidingen volgen de assistenten stages hemostase, maar de hemofiliebehandelaars zullen in de toekomst denk ik vaker voort gaan komen vanuit de vasculaire geneeskunde en daarop moet de opleiding inspelen.

Een andere organisatieverandering die gaande is, is de centralisatie van de diagnostische laboratoria van de algemene hematologie, de algemene en speciële stolling, de bloedtransfusiedienst en de klinische chemie. Deze concentratie van laboratoria, onder leiding van Christa Cobbaert en Niels de

Jonge, moet resulteren in een krachtig en efficiënt diagnostisch laboratorium met toekomstperspectief in een tijd met toenemende commercialisering en concurrentie van laboratoria. De nieuwe organisatie moet echter niet alleen oog hebben voor hoge productie, snelle doorlooptijden en kosten, maar moet ook ‘academisch’ blijven met mogelijkheid tot implementatie van complexe, zeldzame en kostbare bepalingen. Ook in de nieuwe organisatie zal ik nauw betrokken blijven bij de dagelijkse leiding van het speciële stollingslaboratorium. Bundeling van de expertise van klinisch chemici en medisch vakinhoudelijke deskundigen heeft naar mijn stellige overtuiging een grote meerwaarde voor de laboratoriumdiagnostiek en deze synergie moet ook voor andere onderdelen van het centrale laboratorium nagestreefd worden.

Deze rede zou niet compleet zijn zonder enige woorden over het onderwijs. Helaas krijgen onderwijsinspanningen nog steeds niet de credits die ze verdienen. Over onderwijs wordt veelal gesproken in termen als “tijdsbelasting”, terwijl bij onderzoek gesproken wordt over “hoeveel tijd je daaraan mag of kunt besteden”. Er wordt wel gesproken over het binnenhalen van “toponderzoekers”, maar niet over het binnenhalen van “topdocenten”. Toch zijn we primair een instituut voor hoger onderwijs. Als docent van diverse onderwijsblokken en -cursussen ervaar ik hoe inspirerend het is om jonge mensen jouw kennis en ervaring over te dragen. Je leert je eigen vak beter te begrijpen als je gedwongen wordt om het aan anderen duidelijk uit te leggen. Alleen door zelf naar onze medewerkers uit te dragen dat onderwijs een wezenlijk en inspirerend onderdeel van onze academische taak is, kan de mentaliteit veranderen. Het medisch onderwijs heeft de komende jaren bevlogen docenten nodig om de curriculum herziening en de gevolgen van de afschaffing van de numerus fixus vorm te geven.

Tot slot. Men kan al deze wetenschappelijke ontdekkingsstochten alleen uitvoeren met een goede uitrusting. Belangrijke onderdelen van die uitrusting zijn creativiteit, doorzettingsvermogen, en niet bang zijn voor het onbekende.

Een essentieel onderdeel is uiteraard ook voldoende financiering. Ik heb u voorbeelden gegeven waar bundeling van krachten tussen onderzoekers tot mooie resultaten heeft geleid. Een goed reisgezelschap heeft voordelen boven alleen op weg gaan. Vanuit efficiëntie van verdeling van schaarse middelen, willen subsidiegevers in toenemende mate echter invloed uitoefenen op de samenstelling van het reisgezelschap en zelfs op de reisbestemming. Voor innovatie en onverwachte nieuwe inzichten moet er echter voldoende ruimte blijven voor de individuele wandelaar die een onverwachte route door het onbekende wil volgen naar een top die voorbij de zichtbare horizon ligt, op weg naar de 'hemostase graal'.

Dankwoord

Nu ik aan het einde van mijn rede ben gekomen, wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

12

Het College van Bestuur van deze Universiteit, de leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen, wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Briët, beste Ernest, jij hebt als promotor aan het begin gestaan van mijn carrière. Jij hebt mij in het Leidse binnengehaald en ik ben je zeer dankbaar voor het vertrouwen dat je destijds in dat jonge broekie hebt gesteld. Jouw rol was altijd zeer didactisch en inspirerend. Mijn eerste manuscript verwachtte ik vol rode doorhalingen van je terug te krijgen, maar de nagenoeg enige opmerking, in kleine potloodletters op de titelpagina 'Ga zo door!' was enorm motiverend.

Hooggeleerde Reitsma, beste Pieter, destijds was je mijn co-promotor. Door jouw invloed heeft mijn onderzoek een sterk fundamenteel karakter gekregen, hoewel je in het begin aarzelde of zo'n doktertje wel genoeg het lab in zou gaan. Net toen ik een beetje op eigen onderzoeksbenen ging staan, vertrok jij tot mijn grote teleurstelling naar het AMC, nadat ook Ernest Briët

je al was voorgegaan. Ik ben dan ook erg blij dat je zo'n vijf jaar geleden bent teruggekeerd en nu hoofd bent van onze afdeling Trombose en Hemostase.

Hooggeleerde Bertina, beste Rogier, na mijn promotie werd jij mijn wetenschappelijke klankbord. Ik heb door de jaren heen zeer veel van je geleerd en ik heb onze samenwerking altijd gewaardeerd.

Hooggeleerde Rosendaal, beste Frits, jij was er al toen ik in Leiden begon en je bent er nog steeds. Onze samenwerking was inhoudelijk weliswaar wat meer op afstand, maar toch ben jij altijd sturend en vormend geweest in mijn ontwikkeling. Vooral ons strategisch overleg na het squashen was altijd erg nuttig.

Verder wil ik allen die een rol hebben gespeeld in mijn opleiding tot internist-hematoloog bedanken. Hooggeleerde Willemze, beste Roel, ik ben er trots op één van de hematologen uit jouw stal te zijn. Ik wil hier ook Felix van der Meer speciaal noemen. Beste Felix, vrijwel alles wat ik van klinische hemostase weet, heb ik van jou geleerd. Het wederzijdse respect voor elkaars expertise is fantastisch.

Alle medewerkers van de afdeling Hematologie wil ik danken voor hun collegialiteit in de afgelopen jaren. Beste analisten van het Stollingslaboratorium, het is een voorrecht om al zo vele jaren met jullie samen te werken. Een goed lab kan niet zonder een doortastend hoofdanalist. Piette, aan jou kan ik met een gerust hart vele zaken overlaten en het is ook fijn om af en toe mijn hart bij jou te luchten. Waarde collega's, onderzoekers, analisten, studenten en secretaresse, van de nog jonge afdeling Trombose en Hemostase, jullie vormen een inspirerend team waarmee we een mooie toekomst tegemoet gaan.

Tot slot bedank ik mijn zus, zwager en schoonfamilie voor hun support. Mijn ouders, die beiden helaas niet meer getuige kunnen zijn van mijn oratie, wil ik bedanken voor hun stimulans om te studeren. Pa, jij vond het maar niks dat ik na mijn

artsexamen promotieonderzoek ging doen voor een karig loon, maar je zat wel glunderend op de eerste rij bij mijn promotie. Ik had je ook nu graag op de eerste rij gezien, maar helaas heb je dat net niet gehaald. Gelukkig heb je het moment van mijn benoeming nog meegemaakt en ik weet hoe trots je was.

Lieve Marieke, en lieve Anna en Job, ik geniet er elke dag van om jullie om me heen te hebben.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Von Willebrand EA. Hereditär pseudohemofili. *Finska Lak Handl* 1926; 67: 87-112.
2. De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, Van der Bom JG, Eikenboom JCJ, Fijnvandraat K, De Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom B, Ypma PF, Zweegman S, Meijer K, Leebeek FWG, for the WiN study group. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand Disease. *Thromb Haemost* 2011; 106: 885-92.
3. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
4. Eikenboom JCJ, Ploos van Amstel HK, Reitsma, Briët E. Mutations in severe, type III von Willebrand's disease in the Dutch population: candidate missense and nonsense mutations associated with reduced levels of von Willebrand factor messenger RNA. *Thromb Haemost* 1992; 68: 448-54.
5. Peerlinck K, Eikenboom JCJ, Ploos van Amstel HK, Sangtawesin W, Arnout J, Reitsma PH, Vermeylen J, Briët E. A patient with von Willebrand's disease characterized by a compound heterozygosity for a substitution of Arg 854 by Gln in the putative factor VIII-binding domain of von Willebrand factor (vWF) on one allele and very low levels of mRNA from the second vWF allele. *Br J Haematol* 1992; 80: 358-63.
6. Eikenboom JCJ, Reitsma PH, Peerlinck K, Briët E. Recessive inheritance of Von Willebrand's disease type I. *Lancet* 1993; 341: 982-6.
7. Eikenboom JCJ, Matsushita T, Reitsma PH, Tuley EA, Castaman G, Briët E, Sadler JE. Dominant type 1 von Willebrand disease caused by mutated cysteine residues in the D3 domain of von Willebrand factor. *Blood* 1996; 88: 2433-41.
8. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peake I. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 766-73.
9. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Goudemand J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Habart D, Vorlova Z, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peake I. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD). *Blood* 2007; 109: 112-21.
10. Eikenboom J, Hilbert L, Ribba AS, Hommais A, Habart D, Messenger S, Al-Buhairan A, Guilliatt A, Lester W, Mazurier C, Meyer D, Fressinaud E, Budde U, Will K, Schneppenheim R, Obser T, Marggraf O, Eckert E, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Batlle J, Goudemand J, Ingerslev J, Lethagen S, Hill F, Peake I, Goodeve A. Expression of 14 von Willebrand factor mutations identified in patients with type 1 von Willebrand disease from the MCMDM-1VWD study. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1304-12.
11. Van Schooten CJ, Tjernberg P, Westein E, Terraube V, Castaman G, Van Mourik JA, Hollestelle MJ, Vos HL, Bertina RM, Van den Berg HM, Eikenboom JCJ, Lenting PJ, Denis CV. Cysteine-mutations in von Willebrand factor associated with increased clearance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2228-37.
12. Habichter SL, Castaman G, Peake I, Goodeve A, Rodeghiero F, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Montgomery RR. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor (VWF) survival by assay of the

von Willebrand factor propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). *Blood* 2008; 111: 4979-85.

13. Valentijn KM, Sadler JE, Valentijn JA, Voorberg J, Eikenboom J. Functional architecture of Weibel-Palade bodies. *Blood* 2011; 117: 5033-43.
14. Nossent AY, Robben JH, Deen PMT, Vos HL, Rosendaal FR, Doggen CJM, Hansen JL, Sheikh SP, Bertina RM, Eikenboom JCJ. A Functional variation in the arginine vasopressin 2 receptor and the regulation of von Willebrand factor secretion. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1547-54.
15. Novel associations of multiple genetic loci with plasma levels of factor VII, factor VIII, and von Willebrand factor: The CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology) consortium. Smith NL et al. *Circulation* 2010; 121: 1382-92.

PROF.DR. H.C.J. EIKENBOOM



- 1994 Promotie, Universiteit Leiden
- 2002 Registratie internist-hematoloog, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2002-2011 Stafid hematologie / trombose en hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2008-2009 Visiting scientist, University of Michigan, Life Sciences Institute, Ann Arbor, MI, USA
- 2011 Benoeming tot hoogleraar Inwendige geneeskunde, in het bijzonder hemostase en trombose, Universiteit Leiden

Bloed moet vloeibaar blijven binnen de intacte bloedvaten om circulatie te waarborgen. Zodra er echter een vaatwandbeschadiging optreedt, moet het bloed zeer snel stollen. Deze delicate balans noemen we de trombo-hemorragische balans. Afwijkingen in deze balans kunnen enerzijds leiden tot overmatig bloeden en anderzijds tot verhoogde tromboseneiging. In het verleden heeft het onderzoek zich vooral gericht op het identificeren van monogenetische afwijkingen binnen de bloedstolling, zoals bijvoorbeeld hemofilie. Maar verstoring van de trombo-hemorragische balans blijkt in toenemende mate een multifactorieel proces. Wanneer er is sprake van trombose- of bloedingsneiging is dat risico sterk multifactorieel bepaald. Die factoren kunnen zowel genetisch bepaald zijn als verworven. Uitgaande van klinische patiëntenproblemen probeer ik deze processen op celbiologisch en biochemisch niveau te bestuderen. Maar ook het overbrengen van deze kennis en het enthousiasme voor dit vakgebied aan studenten en collegae zie ik als mijn belangrijkste taak en uitdaging.



Universiteit Leiden